



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011133893/15, 12.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.08.2011

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2013 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 27.06.2014 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2008104638 А, 07.07.2006. KR
100840794 В1, 23.06.2008. Handbook of
Pharmaceutical Excipients, Ved. 2006, с.346-
348

Адрес для переписки:

123242, Москва, Кудринская площадь, 1, а/я 35,
"Михайлюк, Сороколат и партнеры-патентные
поверенные"

(72) Автор(ы):

БОТХРА ПУКХРАДЖ ЧХАНДАНМАЛ
(IN),
НСВ РАДЖУ (IN),
КАНДАРАПУ РАГХУПАТХИ (IN),
САМБАСИВА РАО МАРАМ (IN),
Т МАХЕШ КУМАР (IN),
СРИНИВАСАН Р (IN)

(73) Патентообладатель(и):

МЕДРЕЙХ ЛИМИТЕД (IN)

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой лекарственную форму замедленного высвобождения глюкозамина и его солей, содержащую комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы с молекулярным весом 100000 и гидроксипропилметилцеллюлозы с молекулярным весом 200000 в качестве средства, замедляющего высвобождение, и один или более

фармацевтически приемлемых наполнителей, где глюкозамин и его соли присутствуют частично во внутригранулярной форме и частично во внегранулярной форме. Изобретение обеспечивает высвобождение глюкозамина в количестве и при скорости, достаточных для поддержания эффективного уровня глюкозамина в сыворотке крови. 3 з.п. ф-лы, 1 пр.

C 2
1 2 3 1
2 5 2 1 2 3 1
R UR U
2 5 2 1 2 3 1
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 521 231** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/7028 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011133893/15, 12.08.2011

(24) Effective date for property rights:
12.08.2011

Priority:

(22) Date of filing: 12.08.2011

(43) Application published: 20.02.2013 Bull. № 5

(45) Date of publication: 27.06.2014 Bull. № 18

Mail address:

123242, Moskva, Kudrinskaja ploshchad', 1, a/ja 35,
"Mikhajljuk, Sorokolat i partnery-patentnye
poverennye"

(72) Inventor(s):

**BOTHRA PUKHRAJ CHANDANMAL (IN),
NSV RAJU (IN),
KANDARAPU RAGHUPATHI (IN),
SAMBASIVA RAO MARAM (IN),
T MAHESH KUMAR (IN),
SRINIVASAN R (IN)**

(73) Proprietor(s):

MEDREICH LIMITED (IN)

(54) **GLUCOSAMINE PROLONGED RELEASE DOSAGE FORM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to the chemical-pharmaceutical industry and represents a glucosamine or its salts prolonged release dosage form containing a combination of hydroxypropyl methylcellulose of molecular weight 100,000 and hydroxypropyl methylcellulose of molecular weight 200,000 as a delayed release agent, and one or more pharmaceutically accept-

able excipients, wherein glucosamine and its salts are found partially in an intragranular form and partially in an extragranular form.

EFFECT: invention provides the glucosamine release in an amount and at a rate sufficient to maintain an effective level of blood serum glucosamine.

4 cl, 1 ex

R U 2 5 2 1 2 3 1 C 2

R U 2 5 2 1 2 3 1 C 2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к лекарственной форме замедленного высвобождения нутрицевтика. Более конкретно, данное изобретение относится к лекарственной форме замедленного высвобождения глюкозамина и его фармацевтически приемлемых солей.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Глюкозамин ($C_6H_{13}NO_5$) является аminosахаром и известным предшественником в биохимическом синтезе гликозилированных белков и липидов. Тип глюкозамина образует хитозан и хитин, которые составляют экзоскелеты ракообразных и других членистоногих, клеточные стенки у грибов и многих высших организмов. Глюкозамин является одним из наиболее распространенных моносахаридов. Его производят в промышленном масштабе путем гидролиза экзоскелетов ракообразных или, что менее распространено и более дорого для потребителя, путем ферментации зерна, такого как кукуруза или пшеница. Глюкозамин обычно используется в качестве терапии остеоартрита, хотя приемлемость его в качестве медикаментозного лечения варьирует.

Природные ингредиенты, включая аюрведические составы, использовали для лечения воспаления костей и суставов, особенно в восточных странах и, во все большей степени, в западных странах. Такие природные ингредиенты включают, например, хрящ, хондроитин, глюкозамин, протеолитические и другие ферменты и травы, такие как смолистый экстракт *V. serrata*, корень ашваганды и корень женьшеня. Хотя такие природные ингредиенты, в общем, не ведут к различным побочным эффектам, которые наблюдаются со стероидными и нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВЛС), многие из этих природных ингредиентов не всегда обеспечивают достаточное ослабление боли или восстановление значительного функционирования и использования воспаленной ткани, например суставов. Однако глюкозамин и хондроитин, как оказалось, вносят вклад в восстановление такого функционирования и использования. Хотя глюкозамин в основном не обеспечивает такого же быстрого временного ослабления воспаления и боли, как аспирин или нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС), он играет несколько ключевых ролей в сохранении и восстановлении тканей сустава. А именно, он стимулирует клетки хряща продуцировать гликозаминогликаны и протеогликаны, которые поддерживают суставы здоровыми и вносят вклад в восстановление соединительной ткани и которые являются одним из главных ингредиентов синовиальной жидкости, которая смазывает и обеспечивает питательными веществами структуру сустава. Полагают, что посредством участия в сохранении и восстановлении тканей сустава глюкозамин может вносить вклад в долговременное ослабление широкого спектра дегенеративных и воспалительных состояний, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит, дегенеративное заболевание межпозвоночного диска, тендинит, бурсит и травма суставов, сухожилий и связок, и может, на самом деле, во многих случаях обращать процессы, лежащие в основе заболевания.

Хондроитин, например хондроитин сульфат, как оказалось, играет роль в сохранении и восстановлении тканей сустава. Сходным образом с глюкозамином хондроитин, как оказалось, стимулирует клетки хряща к продуцированию необходимых протеогликанов и к ингибированию ферментов, которые разрушают протеогликаны. Хондроитин сульфат, в частности, также функционирует с всасыванием жидкости в молекулы протеогликанов. Эта жидкость действует в качестве амортизатора для ткани сустава и также переносит питательные вещества в хрящ.

Хотя введение глюкозамина, как оказывается, является эффективной терапией для многих состояний, имеющих воспалительную составляющую, оно не лишено побочных

эффектов. В этой связи было установлено, что высокие уровни глюкозамина в сыворотке крови могут препятствовать регуляции глюкозы как у здоровых лиц, так и у лиц с сахарным диабетом. Высокие уровни глюкозамина могут индуцировать реакцию инсулинорезистентности, приводящую к сниженным скоростям опосредованного поглощения глюкозы печенью, скелетными мышцами и жировой тканью (липоциты). Неконтролируемая инсулинорезистентность может привести к гипергликемии и, возможно, токсичности глюкозы. У здоровых лиц (т.е. не диабетиков) гипергликемия может препятствовать клеточному метаболизму и механизму инсулин-индуцированной утилизации глюкозы. Гипергликемия сама по себе может ухудшать инсулинорезистентность, таким образом внося вклад в порочный круг, что делает регуляцию уровня глюкозы в крови более сложной. Более того, гипергликемия и инсулинорезистентность являются главными факторами, вносящими вклад в патогенез инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД).

Воздействия высоких уровней глюкозамина на пациентов с ИНСД являются, как правило, более ярко выраженными, поскольку такие пациенты в основном воздействуют на регуляцию уровня глюкозы в крови при помощи контроля режима питания. Таким образом, у таких пациентов причина и воздействие инсулинорезистентности и гипергликемии друг на друга приводят в результате к ухудшению диабетического состояния и при этом делают регуляцию уровня глюкозы в крови более сложной. Более того, клинические исследования показали, что гипергликемия является причиной большинства, если не всех, хронических осложнений диабета. Инсулинорезистентность, индуцированная высокими уровнями глюкозамина, может также оказывать сильные воздействия на пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), вновь провоцируя порочный круг, что ухудшает диабетическое состояние и делает регуляцию уровня глюкозы в крови более сложной, возможно, приводя к токсичности глюкозы.

Недостатки традиционных таблеток и капсул глюкозамина:

- глюкозамин может раздражать желудок у некоторых лиц при контакте глюкозамина с выстилкой желудка;
- капсула глюкозамина растворяется очень быстро и приводит к раздражению желудка из-за быстрого высвобождения глюкозамина;
- быстрое растворение таблеток глюкозамина обеспечивает высокие локальные концентрации и порождает причины раздражения выстилки желудка;
- значительная часть принятого внутрь глюкозамина катаболизируется при пресистемном метаболизме в печени.

Биодоступность перорального глюкозамина сульфата составляет лишь 26% от таковой, наблюдаемой при внутривенном введении. Период полувыведения глюкозамина короткий и составляет менее одного часа. Механизмы раздражения, которые зависят от быстрого высвобождения в желудок активного вещества, содержащегося в таблетке, должны существенно компенсироваться, если активное вещество высвобождается замедленно.

В настоящее время глюкозамина гидрохлорид доступен в виде 500, 750, 1000 и 1500 мг таблеток/капсул немедленного высвобождения. Он также доступен в лекарственных формах замедленного высвобождения с содержанием активного вещества 1500 мг.

Патент США №6767899 описывает композицию с контролируемым высвобождением глюкозамина, содержащую терапевтически эффективное количество компонента-глюкозамина, диспергированного в матричной системе с контролируемым высвобождением, при этом указанная матричная система содержит непрерывную среду материала и компонент контролируемого высвобождения, тонко диспергированный

по всей указанной матричной системе, способный высвободить указанный глюкозамин в количестве и при скорости, достаточных для поддержания эффективного уровня глюкозамина в сыворотке крови в течение определенного периода времени, при этом указанный компонент контролируемого высвобождения содержит по меньшей мере

5 один водорастворимый высокомолекулярный полимер целлюлозы.

Патент США №7056531 описывает композицию замедленного высвобождения, содержащую измельченную в порошок целлюлозу и мальтодекстрин и соединение, выбранное из группы, состоящей из глюкозамина сульфата, глюкозамина гидрохлорида и их смесей.

10 Патентная заявка WO 2008/136016 описывает стабильную композицию пероральной лекарственной формы с контролируемым высвобождением для лечения артрита и связанных расстройств, при этом указанная композиция содержит глюкозамин и/или соль(соли) глюкозамина в концентрации, находящейся в диапазоне от 50% до 98%, Eudragit RL 100 в концентрации, находящейся в диапазоне от 0,1% до 5%, и Eudragit RS

15 100 в концентрации, находящейся в диапазоне от 0,1% до 5%.

Патент CN1634087 описывает состав замедленного высвобождения соли глюкозамина, его приготовление и применение. Состав замедленного высвобождения включает активные вещества вместе с материалами медленного высвобождения.

Вышеприведенный уровень техники описывает лекарственные формы глюкозамина и его солей контролируемого/замедленного высвобождения. Однако все еще существует

20 необходимость разработки лекарственных форм замедленного высвобождения глюкозамина и его солей. Авторы данного изобретения разработали композицию замедленного высвобождения глюкозамина и его солей с применением водорастворимого полимера высвобождения гидроксипропилметилцеллюлозы с

25 молекулярным весом от 100000 до 200000 с применением технологии на основе матрицы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДАННОГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Основной вариант осуществления данного изобретения обеспечивает лекарственную форму замедленного высвобождения глюкозамина и его солей, содержащую гидроксипропилметилцеллюлозу с молекулярным весом от 100000 до 200000.

30 В другом варианте осуществления данного изобретения обеспечен способ приготовления лекарственной формы замедленного высвобождения глюкозамина и его солей, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу с молекулярным весом от 100000 до 200000.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

35 Данное изобретение обеспечивает лекарственную форму замедленного высвобождения глюкозамина и его солей, содержащую гидроксипропилметилцеллюлозу с молекулярным весом от 100000 до 200000.

Лекарственная форма замедленного высвобождения данного изобретения, кроме того, содержит разбавитель, дезинтегратор, связующее, смазывающее вещество,

40 вещество, способствующее скольжению, и их комбинации.

Подходящие разбавители, применяемые согласно данному изобретению, могут быть выбраны из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, крахмала, кальция гидрофосфата, сорбита, сахарозы, дикальция фосфата и их комбинаций.

Подходящие связующие, применяемые согласно данному изобретению, могут быть

45 выбраны из повидона, картофельного крахмала, пшеничного крахмала, кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, желатина и их комбинаций.

Подходящие дезинтеграторы, применяемые согласно данному изобретению, могут

быть выбраны из натриевого гликолята крахмала, кросповидона, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы калия, полиакрилина калия, крахмала и их комбинаций.

5 Подходящие смазывающие вещества, применяемые согласно данному изобретению, могут быть выбраны из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка, стеарата кальция, гидрогенизированного растительного масла, стеариновой кислоты, глицерилбегената, талька и их комбинаций.

10 Подходящие вещества, способствующие скольжению, применяемые согласно данному изобретению, могут быть выбраны из крахмала, талька, стеарата магния и кальция, стеарата цинка, двухосновного фосфата кальция, карбоната магния, оксида магния, силиката кальция, коллоидного безводного диоксида кремния и их комбинаций.

15 Компонент глюкозамина выбран из группы, включающей М-ацетил-D-глюкозамин, а соли могут быть выбраны из глюкозамина гидрохлорида, глюкозамина сульфата, фосфата, хлорида калия, хлорида натрия и их смесей. Типичная дозировка согласно данному изобретению варьирует в диапазоне от приблизительно 2 мг до приблизительно 45 мг глюкозамина на килограмм массы тела на период 24 часа. Предпочтительно, суточная дозировка составляет от приблизительно 14 мг до приблизительно 29 мг и, более предпочтительно, приблизительно 21 мг на килограмм массы тела.

20 Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) с молекулярным весом от 100000 до 200000 можно применять саму по себе или в виде комбинации ГПМЦ с двумя различными молекулярными весами. Предпочтительно, использовали комбинацию ГПМЦ К 100 и К 200.

25 В другом варианте осуществления данного изобретения обеспечен способ приготовления лекарственной формы замедленного высвобождения глюкозамина и его солей, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) с молекулярным весом от 100000 до 200000.

Лекарственную форму замедленного высвобождения данного изобретения можно приготовить при помощи влажной грануляции, сухой грануляции или прямого прессования. Предпочтительно - способом влажной грануляции.

30 Подходящие растворители, применяемые при влажной грануляции, могут быть выбраны из воды, этанола, изопропилового спирта и их комбинаций.

Лекарственная форма замедленного высвобождения данного изобретения может быть таблеткой, капсулой, гранулой или суспензией. Таблетка может быть покрытой или непокрытой пленкой.

35 Подходящий пленкообразователь, применяемый согласно данному изобретению, может быть выбран из этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, поливинилового спирта, шеллака, желатина и их комбинаций.

40 Лекарственная форма замедленного высвобождения данного изобретения высвобождает глюкозамин в количестве и при скорости, достаточных для поддержания эффективного уровня глюкозамина в сыворотке крови в течение определенного периода времени. Предпочтительно, лекарственная форма замедленного высвобождения способна высвобождать глюкозамин при, главным образом, постоянной скорости в течение определенного периода времени, выбранного из приблизительно 6, 8, 12 и 24 часов. Более предпочтительно, определенный период времени составляет 12 часов.

45 "Главным образом, постоянная скорость" относится к поддержанию скорости высвобождения активного ингредиента, т.е. глюкозамина, в желаемом диапазоне в течение по меньшей мере приблизительно 75% определенного периода времени

высвобождения, предпочтительно, в течение по меньшей мере приблизительно 80% и, более предпочтительно, в течение по меньшей мере приблизительно 90% определенного периода времени.

Данное изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

5 Пример 1

	Ингредиенты	% вес./вес.
	Внутригранулярные	
	Глюкозамина гидрохлорид	47,69
	Кальция гидрофосфат безводный	3,29
10	Гипромеллоза K200M	2,12
	Повидон K90F	2,12
	Очищенная вода	-
	Внегранулярные	
	Глюкозамина гидрохлорид	31,80
	Микрокристаллическая целлюлоза PH 102	4,40
15	Гипромеллоза K100M	4,24
	Коллоидный безводный диоксид кремния	0,26
	Стеариновая кислота	2,12
	Пленочное покрытие	
	Слой I	
	Гипромеллоза (ГПМЦ E-5)	0,48
20	Макрогол ПЭГ 6000	0,05
	Изопропиловый спирт	-
	Очищенная вода	-
	Слой II	
	Opadry white OY-58900	0,58
	Гипромеллоза (ГПМЦ E-5)	0,58
25	Макрогол ПЭГ 6000	0,26
	Очищенная вода	-

Краткий способ изготовления

1. Просеяли глюкозамин HCl через #30 меш, кальция гидрофосфат безводный, гипромеллозу K200M, гипромеллозу K100M, микрокристаллическую целлюлозу PH
30 102, коллоидный безводный диоксид кремния и стеариновую кислоту (50) - через #40 меш отдельно и собрали в двойной полиэтиленовый мешок.

2. Растворили повидон K90F в очищенной воде при перемешивании и продолжали перемешивать до образования прозрачного раствора.

3. Смешали просеянный внутригранулярный глюкозамин HCl, гипромеллозу K200M
35 и безводный гидрофосфат кальция в грануляторе быстрого смешивания в течение 5 минут, медленно добавляли раствор повидона к смеси в течение 1-5 минут и продолжали смешивание до образования плотных гранул.

4. Высушили гранулы в сушилке в кипящем слое и просеяли высушенные гранулы
40 через #20 сито.

5. Смешивали просеянные гранулы этапа (4) с просеянным внегранулярным
гидрохлоридом глюкозамина, гипромеллозой 100M, микрокристаллической целлюлозой PH102 и коллоидным безводным диоксидом кремния в течение 10 минут, смесь смазывали стеариновой кислотой и смешивали в течение 5 минут.

6. Спрессовали смазанную смесь в таблетки.

45 Покрытие

Слой I

а) Диспергировали ГПМЦ E5 в изопропиловом спирте при перемешивании.

б) Растворили макрогол (ПЭГ 6000) в очищенной воде, добавили к дисперсии этапа

а) при перемешивании и продолжали перемешивание до образования прозрачного раствора.

с) Нанесли дисперсию этапа б) на ядра-таблетки и высушили таблетки.

Слой II

5 а) Очищенную воду поместили в сосуд из нержавеющей стали с мешалкой и образовали водоворот при перемешивании. Добавили макрогол (ПЭГ 6000) при перемешивании и продолжили перемешивание до образования прозрачного раствора.

б) Добавили и диспергировали ГПМЦ Е5 и Opadry White OY-58900 к вышеописанному этапу а) при перемешивании. Продолжали перемешивание в течение 45 минут.

10 с) Нанесли дисперсию этапа б) на таблетки, покрытые пленкой слоя I.

Формула изобретения

1. Лекарственная форма замедленного высвобождения глюкозамина и его солей, содержащая комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы с молекулярным весом 100000 и гидроксипропилметилцеллюлозы с молекулярным весом 200000 в качестве
15 средства, замедляющего высвобождение, и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где глюкозамин и его соли присутствуют частично во внутригранулярной форме и частично во внегранулярной форме.

2. Лекарственная форма замедленного высвобождения по п.1, где соли глюкозамина
20 выбраны из гидрохлорида, сульфата, фосфата, хлорида калия, хлорида натрия и их смесей.

3. Лекарственная форма замедленного высвобождения по п.1, где один или более фармацевтически приемлемых наполнителей выбраны из разбавителя, связующего, дезинтегратора, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и
25 их комбинаций.

4. Лекарственная форма замедленного высвобождения по п.1, которая может быть приготовлена с помощью влажной грануляции, сухой грануляции или прямого
прессования.

30

35

40

45